

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

12.3.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

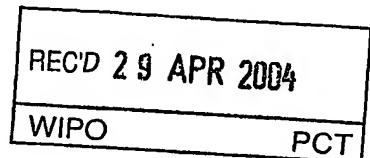
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 3月14日

出願番号
Application Number: 特願2003-070297

[ST. 10/C]: [JP2003-070297]

出願人
Applicant(s): 山之内製薬株式会社
壽製薬株式会社

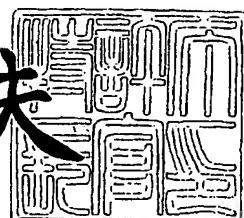


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 WP43773248

【提出日】 平成15年 3月14日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C07C 13/52

A61K 31/015

A61K 31/7034

A61P 3/10

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 今村 雅一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 村上 猛

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 生貝 和弘

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 岩崎 史良

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 菅根 隆史

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 黒▲崎▼ 英志

【発明者】

【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字6351番地 壽製薬株式会社
内

【氏名】 富山 泰

【発明者】

【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字6351番地 壽製薬株式会社
内

【氏名】 野田 淳

【発明者】

【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字6351番地 壽製薬株式会社
内

【氏名】 橋田 香代子

【発明者】

【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字6351番地 壽製薬株式会社
内

【氏名】 小林 義典

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 592086318

【氏名又は名称】 壽製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100088616

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 一平

【電話番号】 03-5820-0535

【選任した代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009689

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

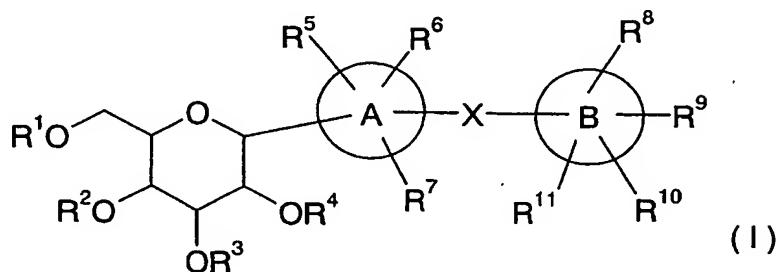
【書類名】 明細書

【発明の名称】 糖アルコール誘導体及びその塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で示される糖アルコール誘導体及びその塩。

【化1】



(上記式(I)中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A環、及びB環：同一又は異なって、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5若しくは6員單環ヘテロ環、又は飽和若しくは不飽和の5若しくは6員炭化水素環、

R¹～R⁴：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、又は-低級アルキレン-アリール、

R⁵～R¹¹：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、=O、-低級アルキレン-OH、-O-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-COOH、-O-低級アルキレン-OH、-O-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-NO₂、-CN、-NH₂、-C(=O)-O-低級アルキル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又は低級アルキル、アシル若しくは-C(=O)-O-低級アルキルで置換された置換アミノ、

X：結合、又は低級アルキレン、

但し、R⁸及びR⁹は隣接する炭素原子と一体となってベンゼン環を形成しても良く、A環がベンゼン環を意味する場合は、B環はベンゼン環以外の環を意味する

。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖アルコール誘導体及びその塩に関する。さらに詳しくは、医薬、特にNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤として有用な、糖アルコール誘導体及びその塩に関する。本発明の糖アルコール誘導体及びその塩は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患及び肥満の治療、並びにこれらの予防に有用である。

【0002】

【従来の技術】

近年、高血糖を速やかに正常化し、同時に体内のエネルギーバランスを改善する抗糖尿病薬として、腸管及び腎臓での糖再吸収を行うNa⁺-グルコース共輸送体（SGLT）を阻害する薬剤（Na⁺-グルコース共輸送体阻害剤）が求められている。このようなNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患、脂肪肝及び肥満の優れた治療剤、並びにこれらの優れた予防剤として期待されている。

【0003】

従来、Na⁺-グルコース共輸送体阻害剤として用いられる化合物としては、例えば、Welch C.A. et al., J. Natr., 1989, 119(11) 1698に記載されたフロリジンや、例えば、Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 1998, 46(1) 22、及び特開平11-21243号公報に記載された合成O-配糖体が知られている。これらの化合物は、腸管及び腎臓に存在するNa⁺-グルコース共輸送体を阻害することにより、過剰の糖を尿糖として体外に排泄し、血糖を降下させることが報告されている。

【0004】

しかしながら、これらの化合物は、いずれも糖とアグリコン部分とがO-グルコシド結合してなるO-配糖体であり、経口投与されると小腸に存在するグルコ

シダーゼ等により加水分解され、作用が消滅してしまうという問題があった。

【0005】

また、フロリジンの場合、アグリコン部分であるフロレチンは促進拡散型の糖輸送体を強力に阻害することが知られている。例えば、ラット静脈にフロレチンを投与すると脳内グルコース濃度が減少するという悪影響が報告されている（例えば、Stroke, 1983, 14, 388）。更に、フロレチンはビタミンCのトランスポーターを阻害することも知られている（wang, Y et. al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 267, 488-494）。

【0006】

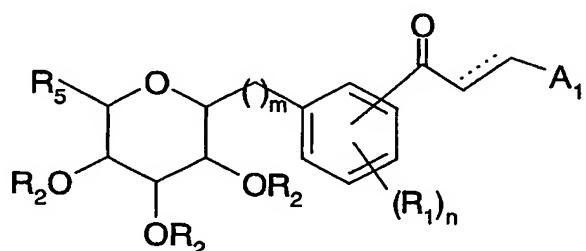
そこで、O-配糖体のグルコシド結合の酸素を炭素に変換したC-配糖体をNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤として用いることが試みられている。

【0007】

例えば、特許文献1には、下記一般式で示される化合物がNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有し、糖尿病の治療剤、予防剤及び血糖降下剤として有用であることが記載されている。

【0008】

【化2】



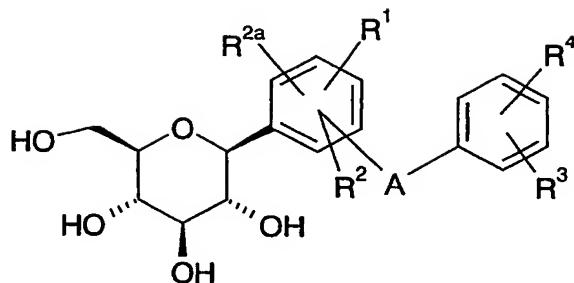
(式中の記号は公報参照)

【0009】

また、特許文献2には、下記一般式で示される化合物をNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤として、肥満や2型糖尿病の治療に用いることができる記載されている。

【0010】

【化3】



(式中の記号は公報参照)

【0011】

【特許文献1】

特開2001-288178号公報

【特許文献2】

国際公開第01/27128号パンフレット

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

以上説明したように、上記特許文献のCー配糖体はNa⁺ーグルコース共輸送体阻害作用を有しており、糖尿病の治療等に一定の有用性を発揮するものである。しかしながら、糖尿病が生活習慣病として国民病といわれる程増加している昨今、糖尿病の治療等の現場においては、従来の化合物とは化学的構造が異なり、かつ、より迅速で顕著なNa⁺ーグルコース共輸送体阻害作用を発揮する化合物に対する要望が高まっているのが現状である。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、B環（N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5若しくは6員单環ヘテロ環、又は飽和若しくは不飽和の5若しくは6員炭化水素環）が、—X—（結合、又は低級アルキレン）を介して、A環（N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5若しくは6員单環ヘテロ環、又は飽和若しくは不飽和の5若しくは6員炭化水素環：但し、A環がベンゼン環を意味する場合は、B環はベンゼン環以外の環を意味する）と結合し、そのA環が糖残

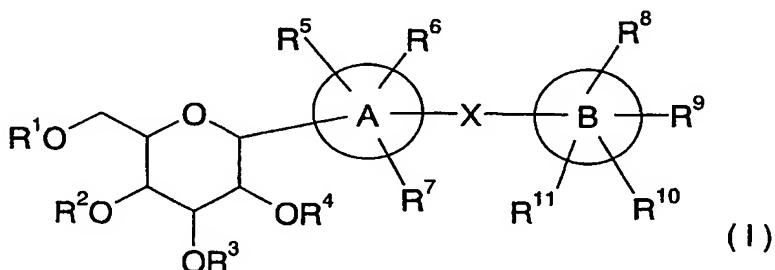
基と直接結合することを特徴とする、下記一般式(I)で示される糖アルコール誘導体が、顕著なNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち本発明は、下記一般式(I)で示される化合物及びその塩に関する（以下、「本発明化合物」と記す）。本発明化合物は、それらを有効成分とするNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤、特に糖尿病の治療剤又は予防剤として好適に利用することができる。

【0014】

なお、本発明化合物と特許文献1及び2に記載された化合物とは、本発明化合物はA環とB環とが同時にベンゼン環とならない点等において、特許文献1及び2に記載された化合物とは基本構造を異にするものである。

【0015】

【化4】



（上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A環、及びB環：同一又は異なって、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5若しくは6員单環ヘテロ環、又は飽和若しくは不飽和の5若しくは6員炭化水素環、

R¹～R⁴：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、又は-低級アルキレン-アリール、

R⁵～R¹¹：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、=O、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-COOH、-O-低級アルキレン-OH、-O-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-N

H_2 、-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-NO₂、-CN、-NH₂、-C(=O)-O-低級アルキル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、又は低級アルキル、アシル若しくは-C(=O)-O-低級アルキルで置換された置換アミノ、

X：結合、又は低級アルキレン、

但し、R⁸及びR⁹は隣接する炭素原子と一体となってベンゼン環を形成しても良く、A環がベンゼン環を意味する場合は、B環はベンゼン環以外の環を意味する。）

【0016】

【発明の実施の形態】

以下、本発明化合物の実施の形態を具体的に説明する。

「N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5又は6員单環ヘテロ環」としては、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、チオフェン、ピロール、フラン、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール等が挙げられる。特に好ましくは、ピリジン、チオフェン、テトラゾールである。

【0017】

「飽和又は不飽和の5又は6員炭化水素環」としては、シクロヘキサン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。最も好ましくはベンゼン環である。

【0018】

本明細書中的一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1～6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の直鎖又は分枝状のC₁₋₆アルキルが挙げられる。これらの中では炭素数1～3のものが好ましく、メチル、エチルが特に好ましい。

【0019】

「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等

の他、分枝を有した低級アルキレンでも良い。メチレン及びエチレンが好ましく、メチレンが特に好ましい。

【0020】

「ハロゲン」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、中でも、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が好ましい。「ハロゲン置換低級アルキル」としては、上記ハロゲン原子によって置換された上記低級アルキルが挙げられ、特にフッ素原子で置換されたものが好ましい。

【0021】

「アリール」とは、炭素数が6～14個の1～3環系芳香族炭化水素環を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられ、特に、フェニル及びナフチルが好ましい。「一低級アルキレンーアリール」としては、ベンジル及びフェネチルが好ましい。

【0022】

「置換アミノ」としては、アミノ基中の水素原子1～2個が上記低級アルキル、アシル、又は $-C(=O)-O-$ 低級アルキル ($NH_2-C(=O)-O-$) で置換されたものが挙げられる。

【0023】

「アシル」としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル等が挙げられ、特に、アセチルが好ましい。

$R^5 \sim R^{11}$ において、 $=O$ はオキソ基を意味するが、A環やB環が、例えばピリジン環等の場合は、そのN-オキシド体であるオキソピリジン環等を意味することがある。

【0024】

また、 R^8 及び R^9 は隣接する炭素原子と一体となってベンゼン環を形成しても良く、その場合 R^{10} は当該ベンゼン環に置換しても良い。

更に、A環がベンゼン環を意味する場合は、B環はベンゼン環以外の環を意味する。つまり、A環とB環とが同時にベンゼン環になることはない。

【0025】

また、本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混

合物や単離されたものが含まれる。

【0026】

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によつては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基；リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0027】

更に、本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。

なお、当然のことながら、本発明化合物は後述する実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、上記一般式（I）で示される化合物及びその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

【0028】

また、本発明化合物には、生体内において代謝されて上記一般式（I）に変換される化合物、及びその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. .5:2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198頁に記載されている基が挙げられる。

【0029】

本発明化合物及びそれらの製薬学的に許容される塩は、その基本骨格或いは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料又は中間体の段階で適当な保護基、即ち、容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上、効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去

し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0030】

【製造法】

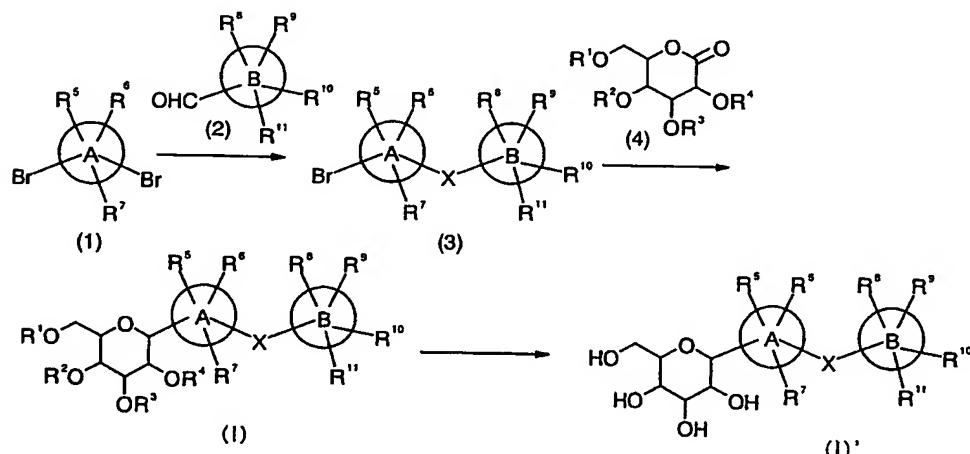
以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

(製造法1)

製造法1は、下記反応式に示すように、ハライド体(1)とアルデヒド誘導体(2)で付加反応を行った後、還元し、次いで、ラクトン誘導体(4)と付加反応を行い、還元を行い化合物(I)を得た後、脱保護することによって化合物(I)'を得る方法である。

【0031】

【化5】



(上記式中、A環、B環、X、及びR¹～R¹¹は前掲と同じものを意味する。)

【0032】

ハライド体(1)とアルデヒド誘導体(2)の付加反応は、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬の存在下、適当な溶媒中で行われる。溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類等が挙げられ、反応基質

の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約-80℃～約30℃である。

【0033】

続く還元反応は、適當な還元剤及び酸触媒の存在下、適當な溶媒中で行われる。還元剤の具体例としては、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン等が挙げられ、酸触媒としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等が挙げられる。溶媒の具体例としては、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化アルキル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類；アセトニトリル；或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約-40℃～約20℃である。

【0034】

続くラクトン誘導体(4)の付加反応は、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬の存在下、適當な溶媒中で行われる。溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約-80℃～約30℃である。

続く還元反応は、上記還元反応と同様にして行われる。

【0035】

脱保護はパラジウム／炭素、水酸化パラジウム、白金／炭素などの金属触媒の存在下適當な溶媒中水素雰囲気下で行うか、あるいは適當なルイス酸存在下適當な溶媒中で行われる。ルイス酸の具体例としては三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウムなどが挙げられ、溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；メタノール、エ

タノールなどのアルコール類；アセトニトリル；或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約-40℃～約20℃である。

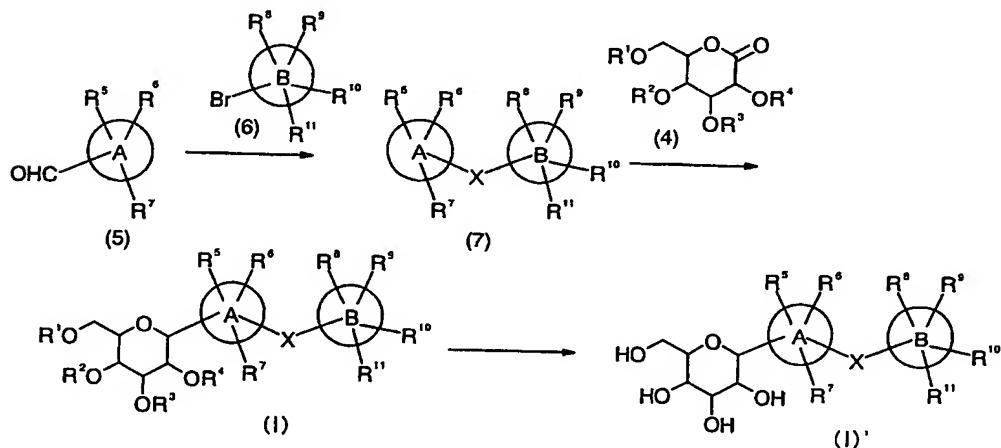
【0036】

(製造法2)

製造法2は、下記反応式に示すように、アルデヒド誘導体(5)とハライド体(6)で付加反応を行った後、還元し、次いで、ラクトン誘導体(4)と付加反応を行い、還元を行い化合物(I)を得た後、脱保護することによって化合物(I)'を得る方法である。

【0037】

【化6】



(上記式中、A環、B環、X、R¹～R¹¹は前掲と同じものを意味する。)

【0038】

アルデヒド誘導体(5)とハライド体(6)の付加反応は、製造法1で示したハライド体(1)とアルデヒド誘導体(2)の付加反応と同様にして行われる。

【0039】

また、本付加反応は化合物(6)とマグネシウムなどの金属試薬から調製したグリニヤール試薬を用いて化合物(5)と適当な溶媒中で反応させることによつても行うことができる。溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に

応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約0℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0040】

続く還元反応は、製造法1で示した還元反応と同様にして行われる。

続くラクトン誘導体(4)の付加反応は、製造法1で示したラクトン誘導体(4)の付加反応と同様の方法で行われる。

続く還元反応は、製造法1で示した還元反応と同様にして行われる。

脱保護は製造法1で示した脱保護と同様にして行われる。

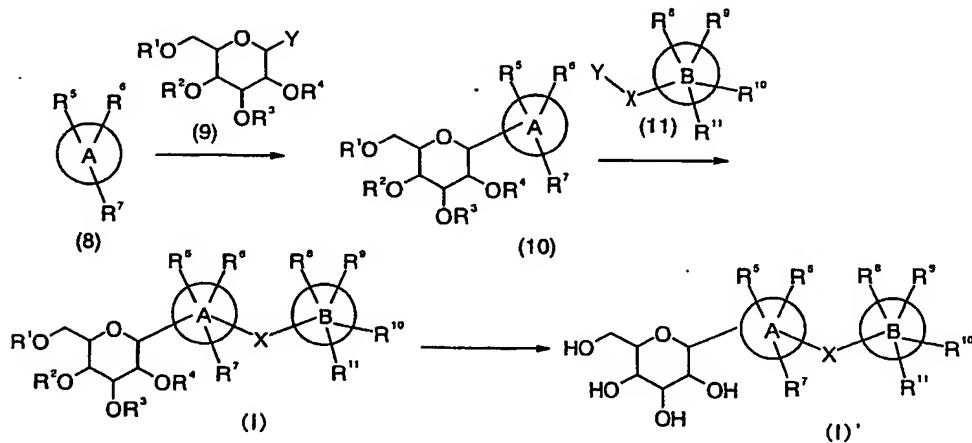
【0041】

(製造法3)

製造法3は、化合物(8)と化合物(9)で適當な溶媒中置換反応を行い、次いでハライド体(11)によるアルキル化を行い化合物(I)を得た後、脱保護することによって化合物(I)'を得る方法である。

【0042】

【化7】



(上記式中、A環、B環、X、R¹～R¹¹は前掲と同じものを意味し、Yは脱離基を意味する。脱離基としてはハライド、アセトキシ、トリフルオロアセトキシ、トリフルオロメタンスルホキシなどが挙げられる。)

【0043】

置換反応は適當なグリニヤール試薬の存在下適當な溶媒中で行われる。グリニ

ヤール試薬の具体例としてはメチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムプロミド、イソプロピルマグネシウムクロリドなどが挙げられ、溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約0℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0044】

アルキル化は適當な塩基の存在下適當な溶媒中で行われる。塩基の具体例としては水酸化カリウム；水酸化ナトリウム；メチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムプロミド、イソプロピルマグネシウムクロリドなどのグリニヤール試薬が挙げられ、溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約0℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

脱保護は製造法1で示した脱保護と同様にして行われる。

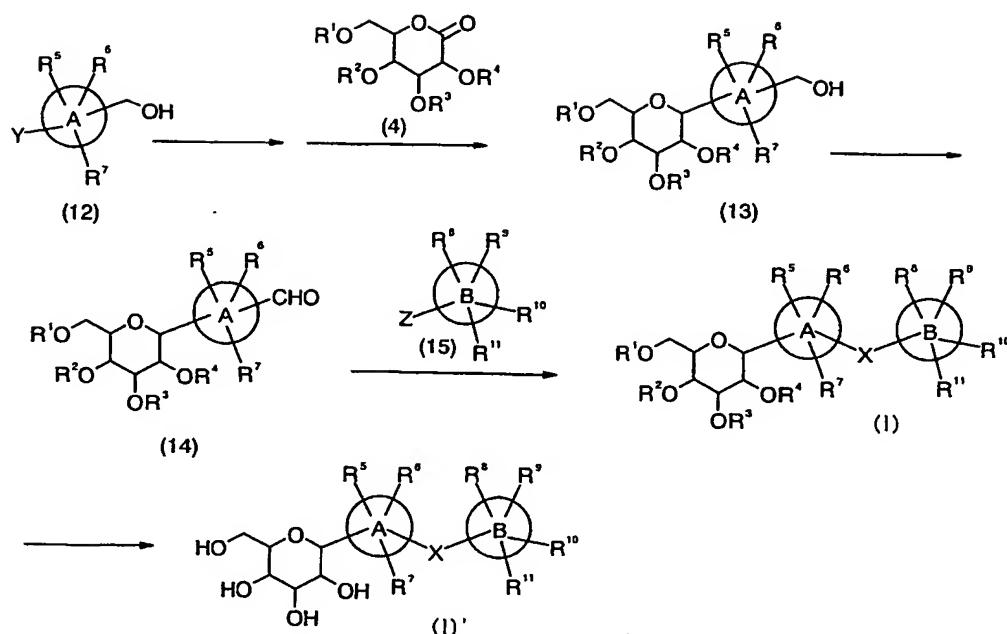
【0045】

(製造法4)

製造法4は、アルコール体(12)を保護した後、ラクトン誘導体(4)の付加を行い、還元の後脱保護し得られた化合物(13)を酸化し、化合物(15)と付加反応し、還元して化合物(I)を得た後、脱保護することによって化合物(I)'を得る方法である。

【0046】

【化8】



(上記式中、A環、B環、X、R¹～R¹¹は前掲と同じものを意味し、Yは脱離基を意味する。脱離基としてはハロゲン、アセトキシ、トリフルオロアセトキシ、トリフルオロメタンスルホキシなどが挙げられる。Zはハロゲンまたは水素を意味する。)

【0047】

アルコール体（14）は定法に従って適当な保護基例えはtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、テトラヒドロピラニルなどで保護する。その後、ラクトン誘導体（4）の付加反応は、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬の存在下、適当な溶媒中で行われる。溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約-80℃～約30℃である。

続く還元反応は、製造法1で示した還元反応と同様にして行われる。

【0048】

続く脱保護は適当な触媒の存在下適当な溶媒中で行われる。触媒の具体例とし

ではテトラブチルアンモニウムフルオリド、ボロントリフルオリドエチルエーテル錯体、フッ化水素、酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられ、溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；水；或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0049】

続く酸化は適当な酸化剤の存在下適当な溶媒中で行われる。酸化剤の具体例としては二酸化マンガン、過酸化水素水、ピリジニウムクロロクロメートなどが挙げられ、溶媒の具体例としては溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化アルキル類；或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

続く付加反応は、製造法1で示したハライド体(1)とアルデヒド誘導体(2)の付加反応と同様にして行われる。

続く還元反応は、製造法1で示した還元反応と同様にして行われる。

脱保護は製造法1で示した脱保護と同様にして行われる。

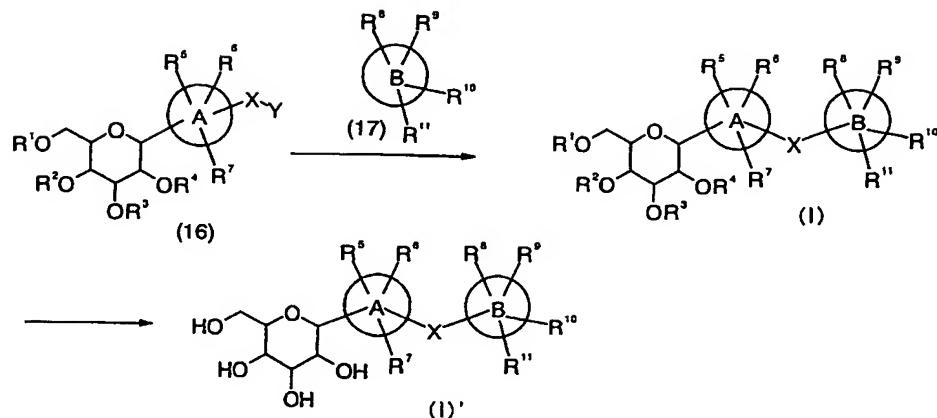
【0050】

(製造法5)

製造法5は、化合物(16)と金属とを適当な溶媒中で反応させ、金属試薬を調製し、パラジウム触媒の存在下、化合物(17)と反応させ化合物(I)を得た後、脱保護することによって化合物(I)'を得る方法である。

【0051】

【化9】



(上記式中、A環、B環、X、R¹～R¹¹は前掲と同じものを意味し、Yは脱離基を意味する。脱離基としてはハロゲン、アセトキシ、トリフルオロアセトキシ、トリフルオロメタンスルホキシなどが挙げられる。)

[0 0 5 2]

化合物(16)と化合物(17)との反応で用いる金属の具体例としては、銅、亜鉛、鉄、マグネシウム等が挙げられ、パラジウム触媒の具体例としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、二塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム等が挙げられる。溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約20℃～約180℃、好ましくは約40℃～約100℃である。

脱保護は製造法 1 で示した脱保護と同様にして行われる。

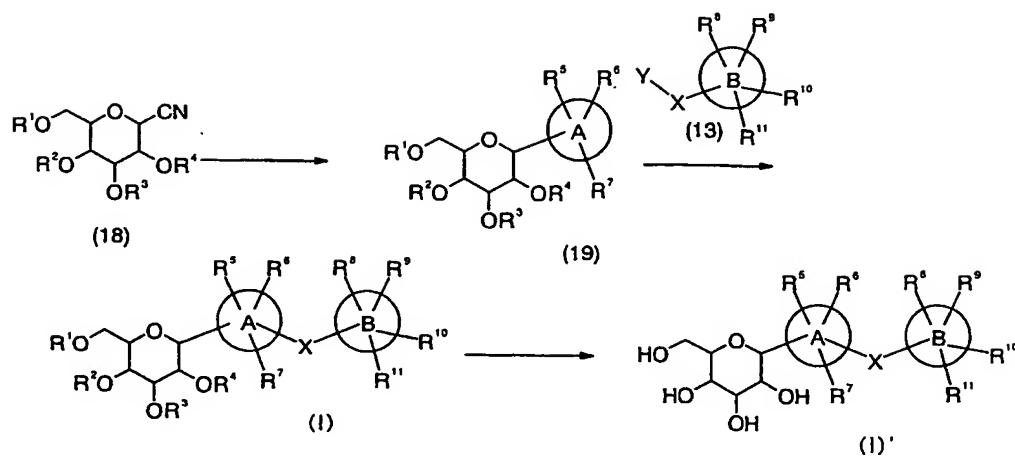
[0053]

(製造法 6)

製造法6は、ニトリル体(18)に対して環化反応を行い、アルキル化した化合物(I)を得た後、脱保護することによって化合物(I)'を得る方法である。

[0054]

【化10】



(上記式中、A環、B環、X、R¹～R¹¹は前掲と同じものを意味し、Yは脱離基を意味する。脱離基としてはハロゲン、アセトキシ、トリフルオロアセトキシ、トリフルオロメタンスルホキシなどが挙げられる。)

【0055】

環化反応は適当なアジド誘導体およびアミンの塩酸塩の存在下適当な溶媒中で行われる。アジド誘導体の具体例としてはアジ化ナトリウム、アジ化トリメチルシリルなどが挙げられ、アミンの具体例としてはトリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ジイソプルピルエチルアミンなどが挙げられる。溶媒の具体例としてはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミドゾリジノン、或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0056】

アルキル化はハライド体（13）と適当なアミン存在下適当な溶媒中で行われる。アミンの具体例としてはトリエチルアミン、ジイソプルピルエチルアミン、ピリジンなどが挙げられ、溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応

温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0057】

脱保護は適当な塩基の存在下適当な溶媒中で行われる。塩基の具体例としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどが挙げられ、溶媒の具体例としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類；水；或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0058】

【発明の効果】

本発明化合物は、Na⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有しており、適応する疾病としては糖尿病等が挙げられるが、特にインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、肥満、及び脂肪肝等に有効である。本発明化合物の顕著なNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用は、以下に示す試験方法により確認された。

【0059】

[ヒトNa⁺-グルコース共輸送体（ヒトSGLT2）活性阻害作用確認試験]

1) ヒトSGLT2発現ベクターの作製

まず、Superscript II (Gibco社製) とランダムヘキサマーを用いて、ヒト腎臓由来の全RNA (Clontech社製) から1本鎖cDNAを逆転写した。次に、これを鋳型とし、Pyrobest DNAポリメラーゼ (Takara社製) を用いたPCR反応により、ヒトSGLT2 (Wells R.G. et al., Am. J. Physiol., 1992, 263(3)F459) をコードするDNA断片を増幅した（このDNA断片の5'側にHind IIサイトが、3'側にEcoRIサイトが導入されるようなプライマーを用いた）。

【0060】

増幅された断片をTopo TA Cloningキット (Invitrogen社製) を用いてpCR2.1-Topoベクターにクローニングし、大腸菌JM109株のコンピテントセルに導入

して、アンピシリン耐性を示すクローンをアンピシリン（100mg/L）を含むLB培地中で増殖した。増殖した大腸菌からHanahanの方法（Maniatisら、Molecular Cloningを参照）によりプラスミドを精製し、このプラスミドをHindIII、EcoRI消化して得られるヒトSGLT2をコードするDNA断片を、発現ベクターpcDNA3.1（Invitrogen社製）の同サイトにT4 DNAリガーゼ（Roche Diagnostics社製）を用いてライゲーションし、クローニングした。ライゲーションしたクローンを、前記と同様に大腸菌JM109株のコンピテントセルに導入し、アンピシリンを含むLB培地中で増殖させ、Hanahanの方法によりヒトSGLT2発現ベクターを取得した。

【0061】

2) ヒトSGLT2安定発現細胞の作製

ヒトSGLT2発現ベクターをLipofectamine2000（Gibco社製）を用いてCHO-K1細胞に導入した。遺伝子導入後、細胞をペニシリン（50IU/mL。大日本製薬社製）、ストレプトマイシン（50μg/mL。大日本製薬社製）、Geneticin（40μg/mL。Gibco社製）と10%ウシ胎児血清を含むHam's F12培地（日水製薬社製）中で、37℃、5%CO₂存在下で2週間培養し、Geneticin耐性のクローンを得た。これらのクローンの中からヒトSGLT2を安定発現する細胞を、定常レベルに対するナトリウム存在下の糖取り込みの比活性を指標に選択し、取得した（糖取り込みの測定方法の詳細は次項以降参照）。

【0062】

3) メチル-α-D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

ヒトSGLT2安定発現CHO細胞の培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液（塩化コリン140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン5mMを含む緩衝液pH7.4）を100μL加え、37℃で20分間静置した。

【0063】

試験化合物を含む取り込み用緩衝液（塩化ナトリウム140mM、塩化カリウ

ム 2 mM、塩化カルシウム 1 mM、塩化マグネシウム 1 mM、メチル- α -D-グルコピラノシド 50 μ M、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸 10 mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン 5 mMを含む緩衝液 pH 7.4) 1000 μ Lに 11 μ Lのメチル- α -D-(U-14C)グルコピラノシド(Amersham Pharmacia Biotech社製)を加え混合し、取り込み用緩衝液とした。対照群に試験化合物を含まない取り込み用緩衝液を調製した。また、試験化合物及びナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて 140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を同様に調製した。

【0064】

前処置用緩衝液を除去し、取り込み用緩衝液を 1 ウエルあたり 25 μ Lずつ加え 37°Cで 2 時間静置した。取り込み用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液(塩化コリン 140 mM、塩化カリウム 2 mM、塩化カルシウム 1 mM、塩化マグネシウム 1 mM、メチル- α -D-グルコピラノシド 10 mM、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸 10 mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン 5 mMを含む緩衝液 pH 7.4)を 1 ウエルあたり 200 μ Lずつ加え、すぐに除去した。この洗浄操作を更に 1 回行い、0.5% ラウリル硫酸ナトリウムを 1 ウエルあたり 25 μ Lずつ加え、細胞を可溶化した。ここに 75 μ Lのマイクロシンチ 40(Packard社製)を加えマイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard社製)にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を 100%とし、取り込み量の 50% 阻害する濃度(IC₅₀値)を濃度-阻害曲線から最小二乗法により算出した。本発明の代表的化合物の IC₅₀ 値は下記表 1 の通りである。

【0065】

【表 1】

化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例4	58
実施例21	380

【0066】

本発明化合物や、その製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

【0067】

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回或いは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0068】

本発明化合物の経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸、アスパラギン酸のような可溶化剤又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0069】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤；甘味剤；風味剤；芳香剤；防腐剤を含有していてもよい。

【0070】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。

【0071】

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化剤、溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0072】

【実施例】

以下、本発明化合物を実施例によってさらに具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれているため、これらの製造方法を参考例として記載する。

【0073】

参考例1

[(3-ブロモベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジフェニルシラン(103 g)のTHF(200 mL)溶液に-78℃にてn-ブチルリチウムの1.6 M n-ヘキサン溶液(166 mL)を滴下し、15分間同温で攪拌した。次いで2,3,4,6-テトラ-0-ベンジルグルコノラクトン(100 g)のTHF(200 mL)溶液を滴下し30分間同温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のジクロロメタン(440 mL)溶液に-78℃にてトリイソプロピルシラン(114 mL)を加え、次いで三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(71 mL)を滴下した。-40℃にて2時間攪拌し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾

過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-([[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]メチル)フェニル]-D-グルシトール(108 g)を得た。

【0074】

参考例2

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-([[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]メチル)フェニル]-D-グルシトール(108 g)のTHF(400 mL)溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドの1 M THF溶液(249 mL)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(54 g)を得た。

【0075】

参考例3

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(11.97g)のクロロホルム(250ml)溶液に二酸化マンガン(82.5g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン=15:85）にて精製し、3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]ベンズアルデヒド(11.11g)を白色固体として得た。

【0076】

参考例4

1-ブロモ-3-ジメトキシメチルベンゼン(1.7 g)のTHF(20 mL)溶液に-78℃にてn-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液(4.6 mL)を滴下し、30分間攪拌した。次いで2,3,4,6-テトラ-0-ベンジルグルコノラクトン(4.0 g)のTHF(20 mL)溶液を滴下し1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで

抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製して2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-(ジメトキシメチル)フェニル]-D-グルコピラノース(1.83 g)を得た。

【0077】

参考例5

2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-(ジメトキシメチル)フェニル]-D-グルコピラノース(1.83 g)のアセトン-水=2:1(30 mL)溶液にスルファミン酸(0.51 g)と亜塩素酸ナトリウム(0.6 g)を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に10%塩酸水溶液を加え、pH=2とした後にクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、3-[2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコピラノース-1-C]-イル-安息香酸(1.3 g)を得た。

【0078】

参考例6

3-[2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコピラノース-1-C]-イル-安息香酸(1.3 g)のジクロロメタン(15 mL)溶液にトリエチルシラン(0.63 mL)とトリフルオロ酢酸(0.15 mL)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]安息香酸(0.85 g)を得た。

【0079】

参考例7

3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]安息香酸(0.85 g)のジクロロメタン(10 mL)溶液にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.14 g)、トリエチルアミン(0.2 mL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミ

ノプロピル)カルボジイミド(0.28 g)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を氷水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製し、3-[(1S)-1,5-アシヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]-N-メチル-N-メトキシベンズアミド(0.42 g)を得た。

【0080】

参考例8

2-(3-ブロモベンジル)-5-メチルチオフェン(1.0 g)から参考例4と同様の方法で2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(2.34 g)を得た。

【0081】

参考例9

5-エチルチオフェン-2-カルボキシアルデヒド(5.0 g)のTHF(50 mL)溶液に0℃にて1,3-ジブロモベンゼン(25 g)と金属マグネシウムから調製したグリニヤール試薬のエーテル溶液(50 mL)を加え、1時間攪拌した。反応液を氷水にあけて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製して(3-ブロモフェニル)(5-エチル-2-チエニル)メタノール(5.57 g)を得た。

【0082】

参考例10

(3-ブロモフェニル)(5-エチル-2-チエニル)メタノール(5.57 g)のアセトニトリル(20mL)溶液に、-40℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(1.57 mL)とトリエチルシラン(3.83 mL)を加え2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製し、2-(3-ブロモベンジル)-5-メチルチオフェン(3.77g)を得た。



【0083】

参考例11

2-(3-プロモベンジル)-5-エチルチオフェン(3.7g)から参考例4と同様の方法で2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(5-エチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(7.09 g)を得た。

【0084】

参考例12

3-メチルチオフェン-2-カルボキシアルデヒド(8.9 g)から参考例9と同様の方法で(3-プロモフェニル)(3-メチル-2-チエニル)メタノール(8.6 g)を得た。

【0085】

参考例13

(3-プロモフェニル)(3-メチル-2-チエニル)メタノール(4.3 g)から参考例10と同様の方法で2-(3-プロモベンジル)-3-メチルチオフェン(0.98 g)を得た。

【0086】

参考例14

2-(3-プロモベンジル)-3-メチルチオフェン(0.88 g)から参考例4と同様の方法で2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(3-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(1.62 g)を得た。

【0087】

参考例15

ベンゾ[b]チオフェン(504 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にアルゴン気流下、-78°Cでn-ブチルリチウムの1.58 Mヘキサン溶液(2.4 mL)を滴下し、同温で2時間攪拌した後、参考例3で得られた3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]ベンズアルデヒド(1.57 g)のテトラヒドロフラン(45 mL)溶液を滴下し、同温で5時間攪拌した。反応溶液に水(60 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9)にて精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-[3-[ヒドロキシ(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-

グルシトール(1.61 g)を白色アモルファスとして得た。

【0088】

参考例16

n-ブチルリチウムの1.59 Mヘキサン溶液(1.36 mL)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液にアルゴン気流下、-78°Cで2-プロモピリジン(342 mg)のテトラヒドロフラン(13 mL)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した後、3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]ベンズアルデヒド(1.13 g)のテトラヒドロフラン(35 mL)溶液を滴下し、同温で2.5時間攪拌した。反応溶液に水(40 mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)にて精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.99 g)を無色油状物として得た。

【0089】

参考例17

参考例7で得られた3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル]-N-メチル-N-メトキシベンズアミド(6.99 g)のTHF(20 mL)溶液に0°Cにて2-プロモ-1H-インデン(3.0 g)と金属マグネシウムから調製したグリニャール試薬のTHF溶液(20 mL)を加え、2時間攪拌した。反応液を氷水にあけて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製して(1H-インデン-2-イル)[3-((1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル)フェニル]メタン(0.84 g)を得た。

【0090】

参考例18

2-プロモチオフェン(3.2 mL)のジクロロメタン(50 mL)溶液に0°Cにて塩化アルミニウム(8.9 g)、4-エチルベンゾイルクロリド(5.96 g)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に10%塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を

水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、(5-プロモ-2-チエニル)(4-エチルフェニル)メタノン(8.97 g)を得た。

【0091】

参考例19

(5-プロモ-2-チエニル)(4-エチルフェニル)メタノン(3.32 g)のアセトニトリル(30 mL)溶液に、室温にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(2.77 mL)とトリエチルシラン(5.39 mL)を加え12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン)で精製し、2-プロモ-5-(4-エチルベンジル)チオフェン(2.49 g)を得た。

【0092】

参考例20

2-プロモ-5-(4-エチルベンジル)チオフェン(1.0 g)から参考例4と同様の方法で2,5-アンヒドロ-7,8,9,11-テトラ-0-ベンジル-1,3,4-トリデオキシ-1-(4-エチルフェニル)-2-チオ-D-グルコ-ウンデカ-2,4-ジエン-6-ウロピラノース(1.54 g)を得た。

【0093】

参考例21

ピロール(0.2 g)にエチルマグネシムプロミドの1 M THF溶液(2.98 mL)を滴下し、30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のベンゼン(5.0 mL)溶液に4-エチルベンジルプロミド(663 mg)を加え、60°Cにて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6）で精製し、2-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール(0.12 g)を得た。

【0094】



参考例22

3-メチル-1-ベンゾチオフェン(5.0 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液にアルゴン気流下、-78°Cでn-ブチルリチウムの1.56 Mヘキサン溶液(23.7 mL)を滴下し、同温で30分攪拌した後、3-プロモベンズアルデヒド(6.05 g)のテトラヒドロフラン(6 mL)溶液を滴下し、同温で30分攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)にて精製し、(3-プロモフェニル)(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メタノール(10.0 g)を無色油状物として得た。

【0095】

参考例23

(3-プロモフェニル)(3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)メタノール(10.0 g)のジクロロメタン(100 mL)溶液に、-45°Cにて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(4.42 mL)とトリエチルシラン(9.58 mL)を加え30分攪拌した。反応液を-10°C度に昇温し10分攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:40)で精製し、2-(3-プロモベンジル)-3-メチル-1-ベンゾチオフェン(6.68 g)を無色油状物として得た。

【0096】

参考例24

2-(3-プロモベンジル)-3-メチル-1-ベンゾチオフェン(3.30 g)から参考例4と同様の方法で2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(3.25 g)を得た。

【0097】

実施例1

参考例8で得られた2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(2.30 g)のアセトニトリル(20 mL)溶

液に、-40℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.40 mL)、トリイソプロピルシラン(1.31 mL)を滴下し、4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製して(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(2.0 g)を得た。

【0098】

実施例2

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.5 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、-93℃にて三塩化ホウ素(2.80 mL)を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液に10%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム)で精製して(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.025 g)を得た。

【0099】

実施例3

参考例11で得られた2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(5-エチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(7.09 g)から実施例1と同様の方法で(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(5-エチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(5.42 g)を得た。

【0100】

実施例4

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(5-エチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.76 g)から実施例2と同様の方法で(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(5-エチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.09 g)を得た。

【0101】

実施例5

参考例14で得られた2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(3-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(1.59 g)から実施例1と同様の方法で(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(3-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.47 g)を得た。

【0102】

実施例6

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(3-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.47 g)から実施例2と同様の方法で(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(3-メチル-2-チエニル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.04 g)を得た。

【0103】

実施例7

参考例15で得られた(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-[3-[ヒドロキシ(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.6 g)のジクロロメタン(25 mL)溶液に氷冷下、トリエチルシラン(0.67 mL), 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(447 mg)のジクロロメタン(15 mL)溶液を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加えて有機層を分液した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9)にて精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.56 g)を無色油状物として得た。

【0104】

実施例8

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.77 g)及びペンタメチルベンゼン(2.3 g)のジクロロメタン(20 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cでボロントリブロミドの1 M n-ヘプタン溶液(4.54 mL)を滴下し、同温で90分攪拌した。-78°Cで

反応混合物にメタノール(20 mL)を滴下した後、室温になるまで攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、再度メタノール(20 mL)を加えて濃縮乾固した後、さらにトルエンを加えて濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製して黄色アモルファス(390 mg)を得た。これをさらにODSカラムにて精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(270 mg)を白色固体として得た。

【0105】

実施例9

参考例16で得られた(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.78 g)のテトラヒドロフラン(12 mL)溶液に室温で水素化ナトリウム(60% oil dispersion)(202 mg)を加えて30分攪拌した後、氷冷下、二硫化炭素(1.15 mL)を滴下し、同温で2時間、次いで室温で2時間攪拌した。さらに、この反応溶液に氷冷下、ヨウ化メチル(0.28 mL)を滴下し、同温で2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をトルエン(20 mL)に溶解し、水素化トリプチルスズ(3.28 mL)、アゾイソブチロニトリル(82 mg)を加え、64時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=5:95)にて精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.51 g)を淡黄色油状物として得た。

【0106】

実施例10

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.0 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃でボロントリプロミドの1 M n-ヘプタン溶液(7.95 mL)を滴下し、同温で2時間攪拌した。-78℃で反応混合物にメタノール(30 mL)を滴下した後、室温になるまで攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、再度メタノール(30

mL)を加えて濃縮乾固した後、さらにトルエンを加えて濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製して(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(400 mg)を白色アモルファスとして得た。

【0107】

実施例11

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(290 mg)のピリジン(8 mL)溶液に無水酢酸(0.5 mL)を滴下し、室温で4日間攪拌した。反応溶液にメタノール(10 mL)を加えて減圧下溶媒を留去し、さらにトルエンを加え、減圧下乾固して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(370 mg)を白色固体として得た。

【0108】

実施例12

(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(340 mg)のジクロロメタン(10 mL)溶液に氷冷下、メタクロロ過安息香酸(185 mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1およびクロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(1-オキシピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(380 mg)を白色アモルファスとして得た。

【0109】

実施例13

(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(1-オキシピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(370 mg)のメタノール(10 mL)溶液に触媒量のナトリウムメトキシドを加え、室温で1時間攪拌した。陽イオン交換樹

脂で中性とした後、濾過した。減圧下溶媒を留去して(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(1-オキシピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(224 mg)を白色アモルファスとして得た。

【0110】

実施例14

亜鉛粉末(86 mg)のTHF(2.0 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下1,2-ジブロモエタン(1 滴)を加え、5分間還流した後、室温に戻してクロロトリメチルシラン(1 滴)を加えて15分間攪拌した。次いで(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(3-ブロモメチル-6-メトキシ)フェニル-D-グルシトール(700 mg)を加えて1時間還流し、2-ブロモ-1H-インデン(128 mg)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(76 mg)を加えて5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて不溶物を濾別後、濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル)で精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(1H-インデン-2-イル)メチル-6-メトキシ]フェニル]-D-グルシトール(190 mg)を得た。

【0111】

実施例15

(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(1H-インデン-2-イル)メチル-6-メトキシ]フェニル]-D-グルシトール(190 mg)のメタノール(3.0 mL)溶液に、室温にてナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液(0.5 mL)を加えて1時間攪拌した。反応液に陽イオン交換樹脂を加え中和し、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(1H-インデン-2-イルメチル)-6-メトキシ]フェニル]-D-グルシトール(32 mg)を得た。

【0112】

実施例16

参考例17で得られた(1H-インデン-2-イル)[3-((1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-

-テトラ-0-ベンジル-D-グルシトール-1-イル)フェニル]メタノン(0.84 g)のメタノール(10 mL)溶液に、20%塩酸 - メタノール(3 d滴)と5%パラジウム - 炭素(0.1 g)を加えて水素雰囲気下にて18時間攪拌した。反応液を濾過後濾液を減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)で精製して(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(16 mg)を得た。

【0113】

実施例17

参考例20で得られた2,5-アンヒドロ-7,8,9,11-テトラ-0-ベンジル-1,3,4-トリデオキシ-1-(4-エチルフェニル)-2-チオ-D-グルコ-ウンデカ-2,4-ジエン-6-ウロピラノース(1.54 g)から実施例1と同様の方法で2,5:6,10-ジアンヒドロ-7,8,9,11-テトラ-0-ベンジル-1,3,4-トリデオキシ-1-(4-エチルフェニル)-2-チオ-D-グリセロ-D-グロ-ウンデカ-2,4-ジエニトール(1.14 g)を得た。

【0114】

実施例18

2,5:6,10-ジアンヒドロ-7,8,9,11-テトラ-0-ベンジル-1,3,4-トリデオキシ-1-(4-エチルフェニル)-2-チオ-D-グリセロ-D-グロ-ウンデカ-2,4-ジエニトール(1.14 g)から実施例2と同様の方法で2,5:6,10-ジアンヒドロ-1,3,4-トリデオキシ-1-(4-エチルフェニル)-2-チオ-D-グリセロ-D-グロ-ウンデカ-2,4-ジエニトール(0.11 g)を得た。

【0115】

実施例19

3-(4-メトキシベンジル)チオフェン(0.38 g)のTHF(10 mL)溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウムの1.58 Mヘキサン溶液(1.18 mL)を滴下し、1時間攪拌した。次いで2,3,4,6-テトラ-0-ベンジルグルコノラクトン(1.0 g)のTHF(10 mL)溶液を滴下し1時間攪拌した。反応液に1.0 M塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:クロロホルム:n-ヘキサン=10:10:2)で精製した。得られた残渣(0.94 g)のクロロホルム(1.0 mL)とアセ

トニトリル(5.0 mL)の溶液に氷冷下トライソプロピルシラン(0.78 mL)と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.32 mL)を加え、30分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(1.0 mL)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)で精製し、1,4:5,9-ジアンヒドロ-6,7,8,10-テトラ-0-ベンジル-2,3-ジデオキシ-2-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-D-グリセロ-D-グロ-デカ-1,3-ジェニトール(0.72 g)を得た。

【0116】

実施例20

1,4:5,9-ジアンヒドロ-6,7,8,10-テトラ-0-ベンジル-2,3-ジデオキシ-2-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-D-グリセロ-D-グロ-デカ-1,3-ジェニトール(0.72 g)のTHF(5.0 mL)と塩酸の2%メタノール溶液(10 mL)懸濁液に20%水酸化パラジウム/炭素(800 mg)を加え、水素雰囲気下(1気圧)で18時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮後得られた残渣にピリジン(3.0 mL)、無水酢酸(1.5 mL)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエンと共に沸騰後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、6,7,8,10-テトラ-0-アセチル-1,4:5,9-ジアンヒドロ-2,3-ジデオキシ-2-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-D-グリセロ-D-グロ-デカ-1,3-ジェニトール(0.13 g)を得た。

【0117】

実施例21

6,7,8,10-テトラ-0-アセチル-1,4:5,9-ジアンヒドロ-2,3-ジデオキシ-2-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-D-グリセロ-D-グロ-デカ-1,3-ジェニトール(0.12 g)のメタノール(3.0 mL)溶液にナトリウムメトキシド(10 mg)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。陽イオン交換樹脂で中性とした後、濾過した。減圧下溶媒を留去して1,4:5,9-ジアンヒドロ-2,3-ジデオキシ-2-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-D-グリセロ-D-グロ-デカ-1,3-ジェニトール(0.10 g)を得た。

【0118】

実施例22

参考例21で得られた2-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール(4.14 g)のTHF(10 mL)

溶液にイソプロピルマグネシウムブロミドの0.76 M THF溶液(27.6 mL)を滴下し、室温で2時間攪拌し、次いで、2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコシルフルオリド(3.80 g)を加え、5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[5-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(1.89 g)を得た。

【0119】

実施例23

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[5-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(400 mg)の酢酸エチル:酢酸=10:1(11 mL)懸濁液に20%水酸化パラジウム/炭素(130 mg)を加え、水素雰囲気下(1気圧)で71時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:10)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(25 mg)を得た。

【0120】

実施例24

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[5-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(210 mg)のDMF(3.0 mL)溶液に水素化ナトリウム(60 % oil dispersion)(15 mg)を加え、室温で15分間攪拌し、次いでメチルヨージド(0.185 mL)を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[5-(4-エチルベンジル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(143 mg)を得た。

【0121】

実施例25

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[5-(4-エチルベンジル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(139 mg)から実施例23と同様の方法で(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(4-エチルベンジル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(16 mg)を得た。

【0122】

実施例26

テトラブチルアンモニウムプロミド(42.2 mg)と水酸化カリウム(150 mg)のベンゼン(5.0 mL)懸濁液に(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-(1H-ピロール-2-イル)-D-グルシトール(773 mg)を加え、次いで4-エチルベンジルプロミド(331 mg)を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[1-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(695 mg)を得た。

【0123】

実施例27

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[1-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(587 mg)の酢酸エチル:メタノール:酢酸=1:0:2:1(39 mL)溶液に10%パラジウム/炭素(450 mg)を加え、水素雰囲気下で22時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:7)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[1-(4-エチルベンジル)-1H-ピロール-2-イル]-D-グルシトール(59 mg)を得た。

【0124】

実施例28

(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-D-グルシトール(0.85 g)のTHF(10.0 mL)溶液にトリエチルアミン(0.6 mL)を

加え、次いで4-エチルベンジルプロミド(0.50 g)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[2-(4-エチルベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-D-グルシトール(0.22 g)を得た。

【0125】

実施例29

(1S)-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[2-(4-エチルベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-D-グルシトール(0.22 g)から実施例21と同様の方法で(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-(4-エチルベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-D-グルシトール(0.14 g)を得た。

【0126】

実施例30

2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-C-[3-[(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(3.25 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、-45°Cにて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.79 mL)とトリイソプロピルシラン(1.74 mL)を加え30分攪拌した。反応液を-20°C度に昇温し1.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.25 g)を得た。

【0127】

実施例31

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-1-[3-[(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.31 g)及びペンタメチルベンゼン(0.91 g)のジクロロメタン(3 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cで

三塩化ホウ素の1M n-ヘプタン溶液(2.0 mL)を滴下し、同温で1時間攪拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム=1:10）で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-[(3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.10 g)を得た。

【0128】

上記参考例化合物、及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を下記の表2～11に示す。なお、表中の記号は以下の意味を有する。

R f. : 参考例番号、E x. : 実施例番号、STRUCTURE : 構造式、B n : ベンジル基、DATA : 物性データ、NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS 内部標準)、MS : 質量分析値

【0129】

【表2】

Rf.	STRUCTURE	DATA
1		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.09 (9H, s), 3.49-3.80 (7H, m), 4.22-4.97 (10H, m), 6.88-7.72 (34H, m)
2		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.47 (1H, t), 3.48-3.82 (7H, m), 4.24-4.97 (10H, m), 6.90-7.42 (24H, m)
3		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.48 (1H, t), 3.64 (1H, m), 3.76-3.86 (5H, m), 4.33 (1H, d), 4.47 (1H, d), 4.55-4.65 (3H, m), 4.86-4.97 (3H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 7.13-7.36 (18H, m), 7.48 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.93 (1H, s), 9.97 (1H, s)
4		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.14 (1H, s), 3.28 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.57-4.13 (6H, m), 4.18-4.91 (8H, m), 5.39 (1H, s), 6.98-7.63 (23H, m), 7.78 (1H, s)

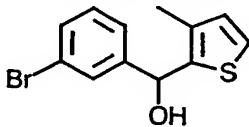
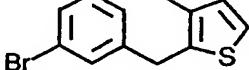
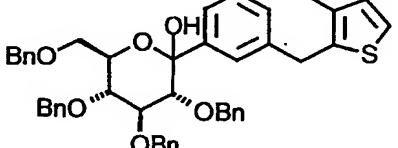
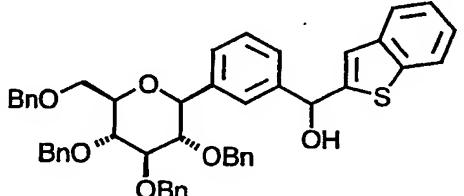
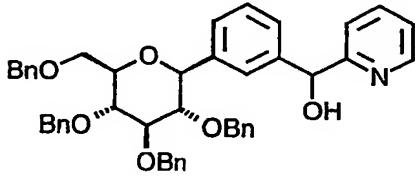
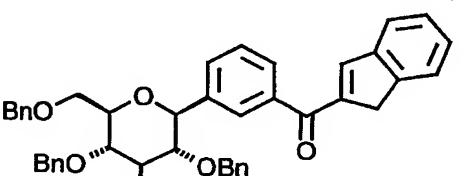
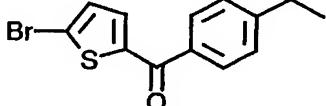
【0130】

【表3】

Rf.	STRUCTURE	DATA
5		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.43-4.22 (6H, m), 4.07 (1H, brs), 4.38-4.96 (8H, m), 6.88-7.70 (23H, m), 8.22 (1H, s)
6		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.49-3.87 (7H, m), 4.32-4.98 (8H, m), 6.90-7.70 (22H, m), 8.08 (1H, d), 8.23 (1H, s)
7		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.33 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.61-3.84 (7H, m), 4.28-4.96 (8H, m), 6.89-7.39 (20H, m), 7.42 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.81 (1H, s)
8		¹ H-NMR(CDCl ₃):2.36 (3H, s), 3.00 (1H, s), 3.57 (1H, d), 3.71-3.89 (4H, m), 4.06 (2H, s), 3.55-4.13 (1H, m), 4.16-4.93 (8H, m), 6.49-7.54 (26H, m)
9		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.27 (3H, t), 2.35 (1H, d), 2.78 (2H, dd), 5.94 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.21-7.62 (4H, m)
10		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.27 (3H, t), 2.76 (2H, dd), 4.04 (2H, s), 6.60 (2H, d), 7.16-7.39 (4H, m)
11		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.21 (3H, t), 2.71 (2H, dd), 3.01 (1H, d), 3.56-4.93 (16H, m), 6.52-7.54 (26H, m)

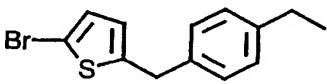
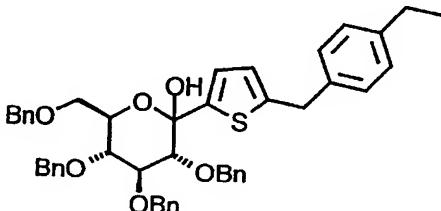
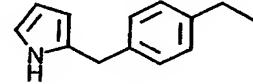
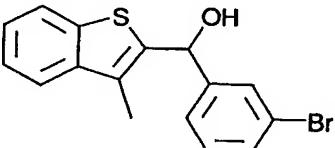
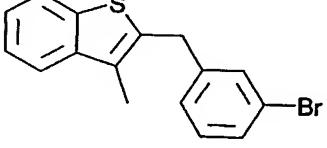
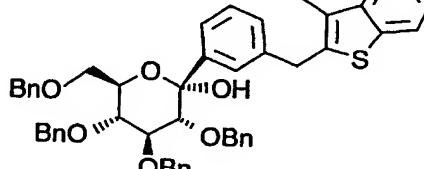
【0131】

【表4】

Ref.	STRUCTURE	DATA
12		¹ H-NMR(CDCl ₃); 2.22 (3H, s), 2.32 (1H, dd), 6.06 (1H, d), 6.81-7.59 (6H, m)
13		¹ H-NMR(CDCl ₃); 2.16 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.82 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.12-7.34 (4H, s)
14		¹ H-NMR(CDCl ₃); 2.12 (3H, s), 3.00 (1H, s), 3.55-4.18 (8H, m), 4.37-4.90 (8H, m), 6.77 (1H, d), 6.94-7.51 (25H, m)
15		¹ H-NMR(CDCl ₃); 2.37 (0.5H, d), 2.41 (0.5H, d), 3.52 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.73-3.82 (5H, m), 4.26 (1H, d), 4.37 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 4.63 (2H, d), 4.85-4.94 (3H, m), 6.06 (1H, t), 6.89 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.12-7.34 (21H, m), 7.40-7.47 (3H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.71 (1H, m)
16		¹ H-NMR(CDCl ₃); 3.50 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.71-3.81 (5H, m), 4.24 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.51-4.65 (3H, m), 4.76-4.95 (3H, m), 5.23 (1H, m), 5.75 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.00-7.50 (23H, m), 8.52 (1H, m)
17		¹ H-NMR(CDCl ₃); 3.52-4.06 (6H, m), 4.33 (1H, d), 4.45-4.95 (10H, m), 6.75 (1H, d), 7.67-7.86 (4H, m), 6.90-7.98 (27H, m), 8.23 (1H, s)
18		¹ H-NMR(CDCl ₃); 1.28 (3H, t), 2.74 (2H, q), 7.12-7.40 (2H, dd), 7.31-7.78 (4H, dd)

【0132】

【表5】

Rf.	STRUCTURE	DATA
19		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.22 (3H, t), 2.63 (2H, q), 4.03 (2H, s), 6.55 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.14 (4H, s)
20		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.22 (3H, t), 2.62 (2H, q), 3.20 (1H, d), 3.58-4.14 (6H, m), 4.09 (2H, s), 4.46-4.92 (8H, m), 6.69 (1H, d), 7.03-7.35 (25H, m)
21		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.22 (3H, t), 2.62 (2H, q), 3.44 (2H, s), 5.96-6.01 (1H, m), 6.14 (1H, dd), 6.65 (1H, dd), 7.00-7.28 (4H, m)
22		¹ H-NMR(CDCl ₃): 7.78 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.30-7.44 (4H, m), 7.22 (1H, t), 6.24 (1H, d), 2.44 (1H, dd), 2.41 (3H, s)
23		¹ H-NMR(CDCl ₃): 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.25-7.40 (4H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 4.18 (2H, s), 2.36 (3H, s)
24		¹ H-NMR(CDCl ₃): 7.66 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.57 (1H, br), 7.50 (1H, d), 7.11-7.38 (22H, m), 6.94 (2H, d), 4.85-4.90 (3H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 4.53 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.19 (2H, s), 4.02-4.19 (2H, m), 3.82-3.89 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 3.57 (1H, d), 3.03 (1H, s), 2.34 (3H, s)

【0133】

【表6】

Ex.	STRUCTURE	DATA
1		¹ H-NMR(CDCl ₃):2.36 (3H, s), 3.51-3.82 (7H, m), 4.06 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.35 (1H, d), 4.54-4.96 (6H, m), 6.51-7.33 (26H, m) ESI-MS(m/z);728[M+NH ₄] ⁺
2		¹ H-NMR(CD ₃ OD):2.42 (3H, s), 3.34 - 3.94 (6H, m), 4.09 (2H, s), 4.16 (1H, d), 6.57-6.62 (2H, m), 7.20-7.36 (4H, m) ESI-MS(m/z);373[M+Na] ⁺
3		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.21 (3H, t), 2.70 (2H, dd), 3.49-3.82 (7H, m), 4.07 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.35-4.95 (7H, m), 6.53 (2H, dd), 6.89-7.36 (24H, m) ESI-MS(m/z);742[M+NH ₄] ⁺
4		¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.27 (3H, t), 2.79 (2H, dd), 3.39-3.52 (4H, m), 3.74-3.94 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.17 (1H, d), 6.62 (2H, dd), 7.20-7.37 (4H, m) ESI-MS(m/z);382[M+NH ₄] ⁺
5		¹ H-NMR(CDCl ₃):2.14 (3H, s), 3.48-3.81 (7H, m), 4.06 (2H, s), 4.20-4.96 (8H, m), 6.77-7.36 (26H, m) ESI-MS(m/z);728[M+NH ₄] ⁺
6		¹ H-NMR(CD ₃ OD):2.21 (3H, s), 3.35 - 3.52 (4H, m), 3.73-3.94 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.15 (1H, d), 6.84 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.14-7.33 (4H, m) ESI-MS(m/z);368[M+NH ₄] ⁺

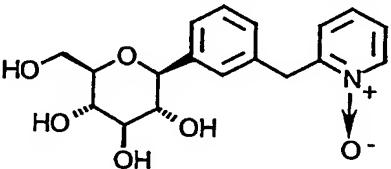
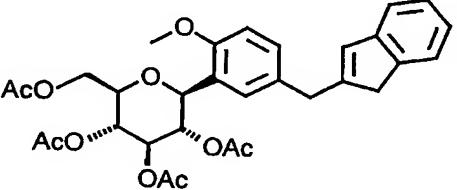
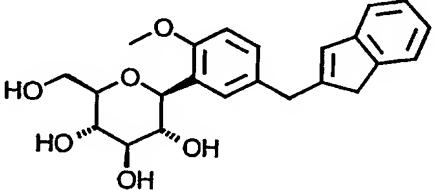
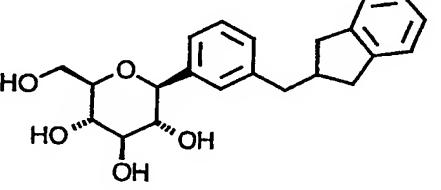
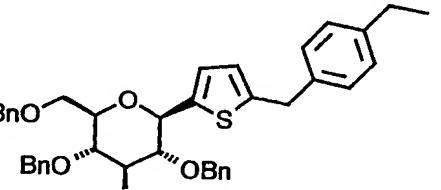
【0134】

【表7】

Ex.	STRUCTURE	DATA
7		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.51 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.73-3.81 (5H, m), 4.21-4.24 (3H, m), 4.35 (1H, d), 4.50-4.65 (3H, m), 4.82-4.94 (3H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.13-7.40 (24H, m), 7.66 (1H, d), 7.68 (1H, d) FAB-MS(m/z);746[M-H] ⁺
8		¹ H-NMR(CD ₃ OD):3.34-3.49 (4H, m), 3.67 (1H, m), 3.87 (1H, d), 4.12 (1H, d), 4.24 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.06-7.33 (5H, m), 7.40 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.72 (1H, d) FAB-MS(m/z);385[M-H] ⁺
9		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.50 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.74-3.81 (5H, m), 4.16 (2H, s), 4.22 (1H, d), 4.34 (1H, d), 4.52-4.65 (3H, m), 4.85-4.94 (3H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.15-7.36 (22H, m), 7.45 (1H, dt), 8.50 (1H, m) FAB-MS(m/z);692[M+H] ⁺
10		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.23-3.49 (4H, m), 3.69 (1H, dd), 3.87 (1H, m), 4.10 (1H, d), 4.14 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.18-7.31 (4H, m), 7.36 (1H, s), 7.73 (1H, dt), 8.42 (1H, m) FAB-MS(m/z);332[M+H] ⁺
11		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.71 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.82 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.28 (1H, m), 4.36 (1H, d), 5.10 (1H, t), 5.22 (1H, t), 5.31 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.11 (1H, m), 7.22-7.29 (4H, m), 7.57 (1H, dt), 8.53 (1H, m) FAB-MS(m/z);500[M+H] ⁺
12		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.79 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.17 (1H, dd), 4.23-4.31 (3H, m), 4.40 (1H, d), 5.10 (1H, t), 5.22 (1H, t), 5.33 (1H, t), 6.88 (1H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.23-7.36 (4H, m), 8.28(1H, m) FAB-MS(m/z);516[M+H] ⁺

【0135】

【表 8】

Ex.	STRUCTURE	DATA
13		¹ H-NMR(CD ₃ OD);3.34-3.52 (4H, m), 3.69 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.27 (2H, s), 7.20 (1H, m), 7.29-7.42 (5H, m), 7.49 (1H, dt), 8.34 (1H, dd) FAB-MS(m/z);348[M+H] ⁺
14		¹ H-NMR(CDCl ₃);1.73 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.14 (1H, dd), 4.26 (1H, dd), 4.92 (1H, m), 5.23 (1H, m), 5.33 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.08-7.35 (6H, m) ESI-MS(m/z);567[M+H] ⁺
15		¹ H-NMR(CD ₃ OD);3.26 (2H, s), 3.40 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.67 (1H, dd), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.86 (1H, m), 4.70 (1H, d), 6.48 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.01 (1H, m), 7.03-7.22 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.32 (1H, d) ESI-MS(m/z);421[M+Na] ⁺
16		¹ H-NMR(CD ₃ OD);2.61-2.97 (5H, m), 3.54-3.79 (6H, m), 4.07 (1H, d), 4.17-4.95 (4H, m), 7.03-7.24 (7H, m), 7.51 (1H, s) EI-MS(m/z);370
17		¹ H-NMR(CDCl ₃);1.21 (3H, t), 2.62 (5H, q), 3.49-4.13 (7H, m), 4.10 (2H, s), 4.43-4.95 (8H, m), 6.69-7.34 (26H, m) ESI-MS(m/z);747[M+Na] ⁺

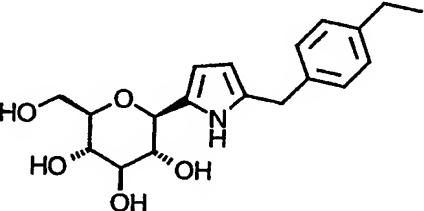
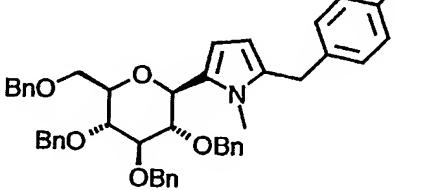
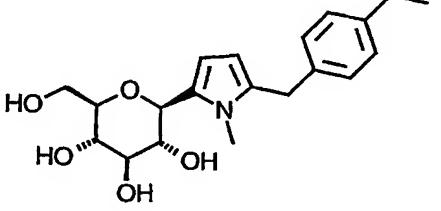
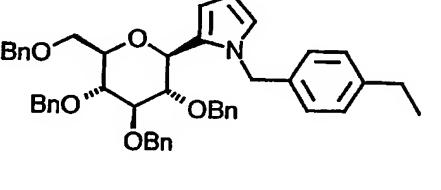
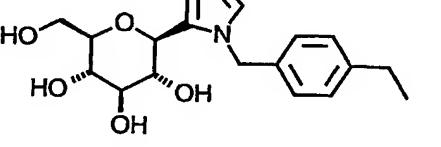
【0136】

【表 9】

Ex.	STRUCTURE	DATA
18		¹ H-NMR(CD ₃ OD); 2.61-2.97 (5H, m), 3.54-3.79 (6H, m), 4.07 (1H, d), 4.17-4.95 (4H, m), 7.03-7.24 (7H, m), 7.51 (1H, s) EI-MS(m/z);370
19		¹ H-NMR(CDCl ₃); 3.47-4.07 (12H, m), 4.42-4.70 (5H, m), 4.80-4.95 (3H, m), 7.75-7.38 (26H, m) EI-MS;726
20		¹ H-NMR(CDCl ₃); 1.79 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.76-3.85 (6H, m), 4.16 (1H, dd), 4.26 (1H, dd), 4.61 (1H, d), 5.07-5.31 (3H, m), 6.77-6.90 (4H, m), 7.07 (2H, d) EI-MS;534
21		¹ H-NMR(CD ₃ OD); 3.29-3.44 (4H, m), 3.64 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.82-3.90 (3H, m), 4.33 (1H, d), 6.81 (2H, d), 6.92 (2H, s), 7.11 (2H, d) FAB-MS(m/z);365[M-H] ⁻
22		¹ H-NMR(CDCl ₃); 1.19 (3H, t), 2.59 (2H, q), 3.40-3.98 (9H, m), 4.22 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.45-4.62 (4H, m), 4.80-4.96 (3H, m), 5.95 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.85-7.33 (26H, m), 8.17 (1H, s) FAB-MS(m/z);708[M+H] ⁺

【0137】

【表10】

Ex.	STRUCTURE	DATA
23		¹ H-NMR(CD ₃ OD); 1.19 (3H, t), 2.58 (2H, q), 3.24-3.46 (4H, m), 3.65 (1H, dd), 3.80-3.86 (3H, m), 4.15 (1H, d), 5.73 (1H, d), 6.02 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.12 (1H, d) FAB-MS(m/z); 348[M+H] ⁺
24		¹ H-NMR(CDCl ₃); 1.20 (3H, t), 2.59 (2H, q), 3.40 (3H, s), 3.49-3.56 (1H, m), 3.65-3.78 (5H, m), 3.91 (2H, s), 4.03 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.47-4.64 (3H, m), 4.82-4.97 (3H, m), 5.94 (1H, d), 6.20 (1H, d), 6.98-7.34 (26H, m) FAB-MS(m/z); 722[M+H] ⁺
25		¹ H-NMR(CD ₃ OD); 1.10 (3H, t), 2.49 (2H, q), 3.19-3.63 (7H, m), 3.70-3.83 (4H, m), 4.16 (1H, d), 5.71 (1H, d), 6.01 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.98 (1H, d) EI-MS; 726 FAB-MS(m/z); 360[M-H] ⁻
26		¹ H-NMR(CDCl ₃); 1.18 (3H, t), 2.58 (2H, q), 3.38-3.45 (1H, m), 3.60-3.78 (5H, m), 4.11 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.40-4.63 (4H, m), 4.80-4.95 (3H, m), 5.08 (1H, d), 5.15 (1H, d), 6.17 (1H, dd), 6.31 (1H, dd), 6.64 (1H, dd), 6.97-7.33 (24H, m) FAB-MS(m/z); 708[M+H] ⁺
27		¹ H-NMR(CD ₃ OD); 1.20 (3H, t), 2.60 (2H, q), 3.20-3.39 (3H, m), 3.56 (1H, dd), 3.66 (1H, dd), 3.73 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 5.13 (1H, d), 5.22 (1H, d), 6.06 (1H, dd), 6.23 (1H, dd), 6.70 (1H, dd), 7.06 (2H, d), 7.13 (2H, d) FAB-MS(m/z); 348[M+H] ⁺

【0138】

【表11】

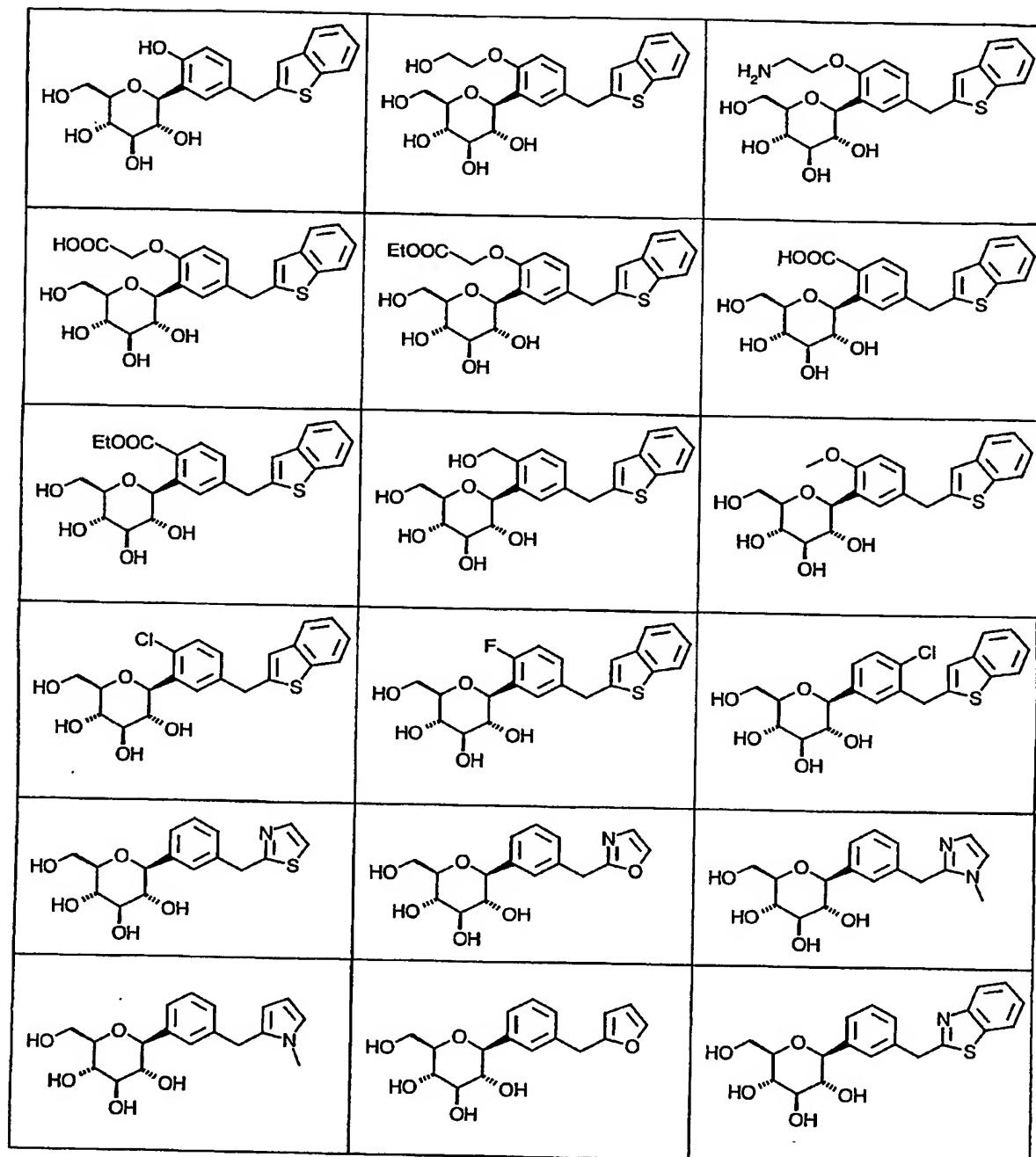
Ex.	STRUCTURE	DATA
28		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.21 (3H, t), 1.71 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.63 (2H, dd), 3.88 (1H, dddd), 4.15 (1H, dd), 4.28 (1H, dd), 4.87 (1H, d), 5.23 (1H, t), 5.33 (1H, t), 5.55 (1H, dd), 5.71 (2H, s), 7.18-7.29 (4H, m) FAB-MS(m/z); 519[M+H] ⁺
29		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.20 (3H, t), 2.63 (2H, dd), 3.34-3.86 (6H, m), 4.56 (1H, d), 4.84 (2H, s), 7.21 (2H, d), 7.32 (2H, d) FAB-MS(m/z); 351[M+H] ⁺
30		¹ H-NMR(CDCl ₃): 7.67 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.11-7.38 (24H, m), 6.89 (2H, d), 4.84-4.94 (3H, m), 4.63 (2H, d), 4.54 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.22 (1H, d), 4.19 (2H, s), 3.72-3.82 (5H, m), 3.48-3.62 (2H, m), 2.34 (3H, s) FAB-MS(m/z); 760[M] ⁺
31		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 7.71 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.15-7.35 (6H, m), 4.22 (2H, s), 4.10 (1H, d), 3.88 (1H, dd), 3.68 (1H, m), 3.32-3.49 (4H, m), 2.37 (3H, s) FAB-MS(m/z); 400[M] ⁺

【0139】

また、表12及び表13に記載する化合物は、上記実施例若しくは製造法に記載の方法と同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して容易に製造することができる。

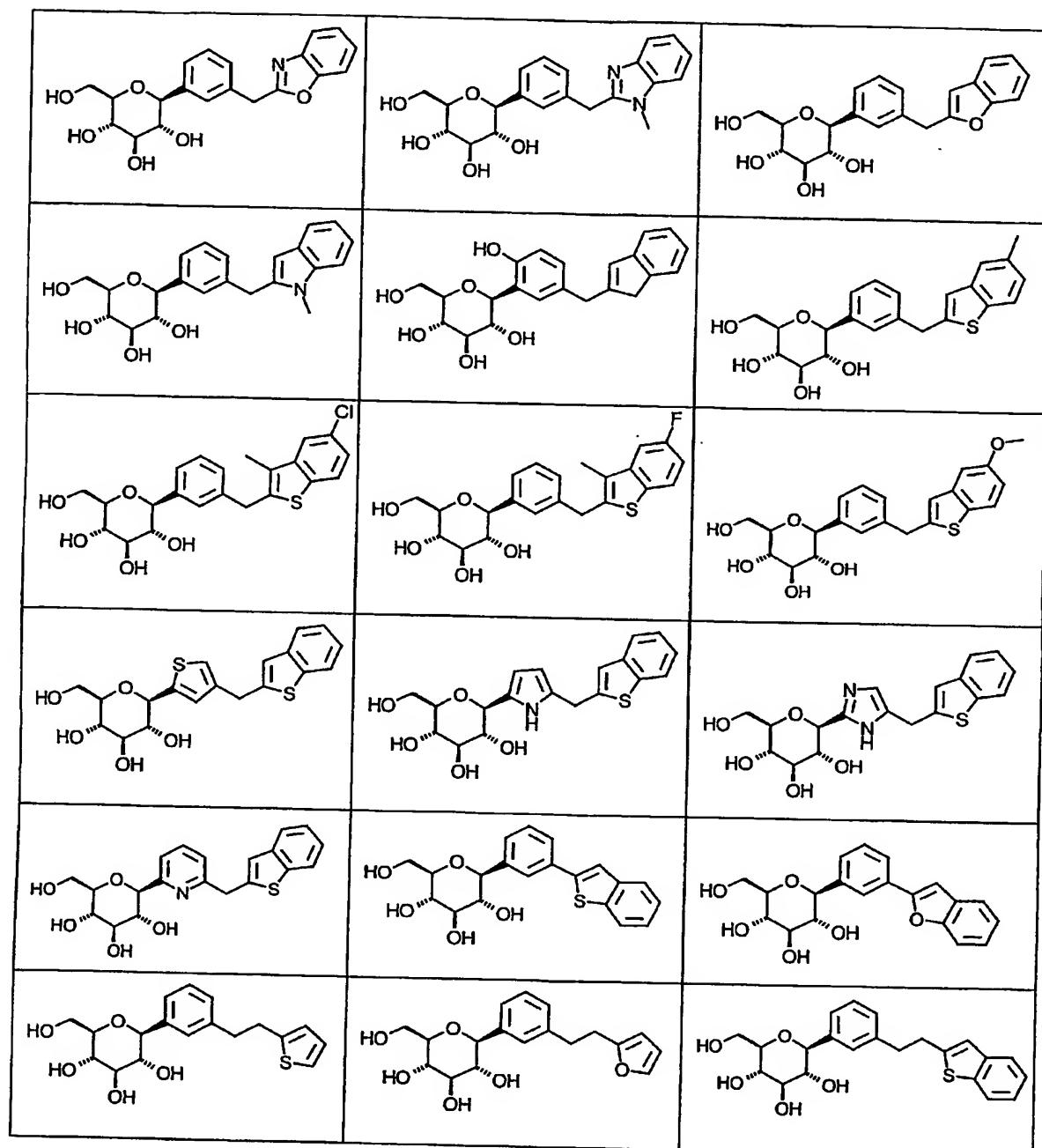
【0140】

【表12】



【0141】

【表13】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤であり糖尿病等の治療剤及び予防剤、特にインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、脂肪肝及び肥満の治療剤並びにこれらの予防剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 B環（N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5若しくは6員单環ヘテロ環、又は飽和若しくは不飽和の5若しくは6員炭化水素環）が、-X-（結合、又は低級アルキレン）を介して、A環（N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5若しくは6員单環ヘテロ環、又は飽和若しくは不飽和の5若しくは6員炭化水素環）と結合し、そのA環が糖残基と直接結合することを特徴とする、糖アルコール誘導体及びその塩。

【選択図】 なし

特願 2003-070297

出願人履歴情報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
氏名 山之内製薬株式会社

特願 2003-070297

出願人履歴情報

識別番号

[592086318]

1. 変更年月日

[変更理由]

1992年 5月 8日

住所変更

長野県埴科郡坂城町大字坂城 6351番地
毒製薬株式会社